

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
14. Juli 2005 (14.07.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2005/063696 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07C 255/41**,  
A61K 31/277, A61P 25/16, C07C 253/30

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH2004/000754

(22) Internationales Anmeldedatum:  
27. Dezember 2004 (27.12.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
PCT/CH03/00853  
31. Dezember 2003 (31.12.2003) CH  
940/04 4. Juni 2004 (04.06.2004) CH

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **CILAG AG** [CH/CH]; Hochstrasse 201, CH-8205  
Schaffhausen (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BADER, Thomas**  
[DE/CH]; Buchzelgstrasse 78, CH-8053 Zürich (CH).  
**FUREGATI, Markus** [CH/US]; 401 Shady ave apt.  
C401, Pittsburg, 15206 PA (US). **JUNGSMANN, Oliver**  
[DE/DE]; Tannenweg 15, 78166 Donauerschingen (DE).

(74) Anwalt: **BRAUN, André**; Braun & Partner, Reussstrasse  
22, CH-4054 Basel (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,  
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,  
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-  
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL CRYSTALLINE FORMS OF ENTACAPONE AND PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: NEUE KRISTALLINE FORMEN VON ENTACAPONE UND DEREN HERSTELLUNG

(57) Abstract: The invention relates to three novel forms of entacapone. These are peripheral and selective COMT inhibitors which in combination with levodopa and decarboxylase inhibitors can be used to treating Parkinson's syndrome. Said novel forms arise by crystallization of entacapone in respectively determined conditions. In certain cases, entacapone can be used as a raw product, in a special case it can be used in situ as the product of Knoevenagel condensation of 3,4-dihydroxy-5-nitro-benzaldehyde and N,N-diethyl-2-cyano-acetamide. Also disclosed are improvements of said condensation in relation to the catalyst and the production of the two components thereof.

(57) Zusammenfassung: Beschrieben werden drei neue kristalline Formen von Entacapone. Diese sind periphere und selektive COMT-Inhibitoren, welche - in Kombination mit Levodopa und einem Decarboxylasehemmer - zur Behandlung des Parkinson-Syndroms verwendet werden können. Diese neuen Formen entstehen durch Kristallisation von Entacapone unter jeweils bestimmten Bedingungen. In gewissen Fällen kann dabei das Entacapone als Rohprodukt eingesetzt werden, in einem speziellen Fall sogar in situ als Produkt einer Knoevenagel-Kondensation von 3,4-Dihydroxy-5-nitro-benzaldehyd und N,N-Diethyl-2-cyano-acetamid. Beschrieben werden weiterhin Verbesserungen dieser Kondensation bezüglich des Katalysators und der Herstellung ihrer beiden Komponenten.



WO 2005/063696 A2

Neue kristalline Formen von Entacapone und deren  
Herstellung

5

Entacapone ist die Kurzbezeichnung für (E)-N,N-Diethyl-2-cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)acrylamid. Bei Entacapone handelt es sich um einen peripheren und  
10 selektiven Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Inhibitor, der in Kombination mit Levodopa (L-Dopa) und einem Decarboxylasehemmer (z. B. Carbidopa) zur Behandlung des Parkinson-Syndroms eingesetzt wird. Entacapone erhöht die Bioverfügbarkeit von L-Dopa und verlängert auch dessen  
15 Wirkungsdauer. Dieser Effekt erlaubt eine Reduktion der zu verabreichenden Menge von L-Dopa von 10-30%, indem das Dosierungsintervall verlängert und/oder die Einzeldosis von L-Dopa verringert wird. Das Präparat ist unter den Namen COMTAN® bzw. COMTESS® im Handel.

20

Beschrieben und per se beansprucht wird die Substanz "N,N-Diethyl-2-cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)acrylamid" in dem US-Patent 5,446,194 sowie in zur gleichen Familie gehörenden Patenten in europäischen Ländern, wie DE 37 40  
25 383, GB 2 200 109 und CH 685 426; die entsprechenden Patentschriften enthalten jedoch keine genaueren Angaben über die Konfiguration bzw. über die Isomerenzusammensetzung dieser Verbindung.

30 Die Synthese von N,N-Diethyl-2-cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)acrylamid erfolgt gemäss den oben erwähnten Patentschriften durch eine Knoevenagel-Kondensation von 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd, der durch Demethylierung von 5-Nitrovanillin mit HBr erhalten wird, und N,N-Diethyl-  
35 2-cyanoacetamid. Diese Knoevenagel-Kondensation wird in Gegenwart einer katalytischen Menge Piperidin/Essigsäure

- 2 -

als Katalysator durchgeführt. Allerdings enthalten diese Patentschriften, wie bereits erwähnt, weder Angaben über die Zusammensetzung des Produktgemisches (E-/Z-Isomere) noch sind darin Methoden zur Trennung dieses Gemisches und zur Reinigung seiner Komponenten beschrieben (Ausbeute: 73 %). Erst in den Patentschriften EP 0 426 468 und US 5135950 (siehe unten) ist die Zusammensetzung des aus der Knoevenagel-Kondensation erhaltenen Rohproduktes (70-80% E-Isomer und 30-20% Z-Isomer) angegeben.

10

In den soeben erwähnten Patenten EP 0 426 468 und US 5,135,950 ist die polymorphe Form A von Entacapone, d.h. (E)-N,N-Diethyl-2-cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)acrylamid, sowie deren Herstellung geschützt.

15

Neben der polymorphen Form A ist in den entsprechenden Patentschriften auch eine weitere polymorphe Form B erwähnt, allerdings sind keine Daten für diese polymorphe Form B aufgeführt. Die Ansprüche betreffen lediglich die kristallographisch im wesentlichen reine polymorphe Form A sowie deren Herstellung. Gemäss den Angaben in den entsprechenden Patentschriften bedeutet "kristallographisch im wesentlichen reine polymorphe Form A von Entacapone", dass höchstens 3% und vorzugsweise höchstens 2% einer anderen polymorphen Form oder des Z-Isomeren enthalten ist. Zur Herstellung von Entacapone in der kristallographisch im wesentlichen reinen polymorphen Form A wird gemäss diesen Patentschriften das aus der Knoevenagel-Kondensation erhaltene Rohprodukt (70-80% E-Isomer und 30-20% Z-Isomer) in Essigsäure gelöst, mit katalytischen Mengen HBr oder HCl versetzt und anschliessend auf 90°C erhitzt. Durch langsames Abkühlen kristallisiert das Produkt in der gewünschten polymorphen Form A aus (Ausbeute: 80%).

30

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde nun festgestellt, dass Entacapone in drei neue polymorphe Formen gebracht werden kann, welche nachstehend als "Form C", als "Form D" und als "Form E" bezeichnet werden.

35

- 3 -

Form C von Entacapone ist charakterisiert durch die folgenden XRD-Daten:

Tabelle 1. XRD-Daten der polymorphen Form C von Entacapone

Winkel 2 theta(°)	Gitterabstand d (Å)	rel. Intensität I/I <sub>max</sub> (%)
5.61	15.77	100
11.43	7.78	1
14.75	6.06	2
17.23	5.21	5
18.81	4.78	2
20.89	4.32	1
23.13	3.92	17
25.23	3.62	2
26.87	3.41	3
29.03	3.18	1
32.17	2.90	2

Anmerkung: Aufgrund von Textureffekten können die Intensitäten bekanntermassen variieren

5

Form D von Entacapone ist charakterisiert durch die folgenden XRD-Daten:

Tabelle 2. XRD-Daten der polymorphen Form D von Entacapone

Winkel 2 theta(°)	Gitterabstand d (Å)	rel. Intensität I/I <sub>max</sub> (%)
6.84	12.95	99
11.84	7.51	6
12.12	7.34	7
13.52	6.59	49
14.8	6.04	23
15.56	5.75	40
16.54	5.42	31
16.9	5.30	22
17.98	4.99	37
18.84	4.77	12
19.06	4.72	13
20.72	4.36	18
21.44	4.22	28
22.24	4.07	12
23.4	3.88	22
24	3.79	39
24.62	3.70	76
25.34	3.60	51
26.5	3.46	65
27.44	3.35	100
28.08	3.28	51
29.24	3.16	15
29.98	3.09	17

Anmerkung: Aufgrund von Textureffekten können die Intensitäten bekanntermassen variieren

10

Form E von Entacapone ist charakterisiert durch die folgenden XRD-Daten:

Tabelle 3. XRD-Daten der polymorphen Form E von Entacapone

Winkel 2 theta (°)	Gitterabstand d (Å)	rel. Intensität I/I max (%)
6.62	13.35	100
8.87	9.97	4
12.36	7.16	8
12.90	6.86	12
13.38	6.62	11
14.40	6.15	5
15.52	5.71	49
17.92	4.95	33
18.25	4.86	22
19.20	4.62	6
20.48	4.24	26
21.10	4.21	7
21.85	4.07	6
22.45	3.96	6
22.90	3.88	7
24.00	3.71	30
24.64	3.61	36
25.85	3.45	77
27.32	3.26	20

**Anmerkung: Aufgrund von Textureffekten können die Intensitäten variieren.**

- 5 Die erfindungsgemässen kristalline Formen C, D und E von Entacapone eignen sich zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe. Sie können nach allgemein üblichen Verfahren unter Verwendung gebräuchlicher Hilfsstoffe zu
- 10 Arzneimitteln verarbeitet werden, welche die kristalline Form C und/oder die kristalline Form D und/oder die kristalline Form E von Entacapone und einen therapeutisch inerten Träger enthalten. Zweckmässigerweise enthalten diese Arzneimittel zusätzlich Levodopa und einen Decarboxylasehemmer, wie z.B. Carbidopa.

15

Da verschiedene kristalline Formen eines pharmazeutischen Wirkstoffes in der Regel verschiedene Bioverfügbarkeiten, Löslichkeiten und Lösungsgeschwindigkeiten aufweisen,

- 5 -

erweitern die neuen kristallinen Formen C, D und E von Entacapone die Möglichkeiten der medikamentösen Behandlung der Patienten. So kann es für den Patienten von grossem Nutzen sein, wenn z. B. aufgrund der Eigenschaften dieser neuen kristallinen Formen die Bioverfügbarkeit von Entacapone erhöht wird (die Bioverfügbarkeit des handelsüblichen Entacapones beträgt nur 35%) und somit die Dosis verkleinert werden kann oder die Dosisintervalle vergrössert werden können. Dies würde nicht nur die unerwünschten Nebenwirkungen von Entacapone reduzieren, die insbesondere bei höherer Dosierung häufiger auftreten als bei niedriger, sondern darüber hinaus auch eine Senkung der Medikamentenkosten bedeuten.

Erfindungsgemäss können die kristallinen Formen C und/oder D und/oder E von Entacapone, gegebenenfalls in Kombination mit Levodopa und einem Decarboxylasehemmer, wie Carbidopa, bei der Behandlung des Parkinson-Syndroms bzw. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel verwendet werden.

Die kristalline Form C von Entacapone kann erfindungsgemäss dadurch hergestellt werden, dass man Entacapone aus einem Gemisch von mindestens einem aromatischen und mindestens einem aliphatischen Kohlenwasserstoff kristallisiert. Dabei verwendet man als aromatischen Kohlenwasserstoff vorzugsweise Toluol und als aliphatischen Kohlenwasserstoff vorzugsweise n-Heptan. Andere hierfür geeignete aromatische und aliphatische Kohlenwasserstoffe sind Benzol und alkylsubstituierte Derivate, z. B. p-Xylol, o-Xylol, Ethylbenzol und dergleichen bzw. n-Pentan, n-Hexan, Petrolether und dergleichen. Die Temperatur hängt natürlich zu einem gewissen Grad von den verwendeten Kohlenwasserstoffen ab; im Allgemeinen liegt sie zweckmässigerweise in einem Bereich von etwa Raumtemperatur bis etwa 100°C.

Beispielsweise kann man so vorgehen, dass man Entacapone unter Erhitzen in Toluol löst und die Lösung in auf etwa

- 6 -

95°C erhitztes n-Heptan gibt, wobei sofort eine Kristallisation eintritt. Dabei kann man rohes oder aufgereinigtes Entacapone einsetzen. Der kristallisierte Feststoff der Form C von Entacapone kann durch Filtration  
5 bei etwa 90°C oder durch Filtration nach Abkühlen auf etwa Raumtemperatur und stehen lassen während mehrerer Stunden, beispielsweise während etwa 14 Stunden, gewonnen werden.

Die kristalline Form D von Entacapone kann erfindungsgemäss  
10 dadurch hergestellt werden, dass man Entacapone

- a) in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel löst und diese Lösung in Wasser oder ein gemischtwässriges System gibt, wobei sofort eine Kristallisation eintritt; oder
- 15 b) in einem nicht sauren Lösungsmittel oder einem Lösungsmittelgemisch mit mindestens einer nicht sauren Komponente in Gegenwart einer starken Säure kristallisiert.

Für Verfahrensvariante a) kann man rohes oder  
20 aufgereinigtes Entacapone einsetzen, nicht jedoch ein E/Z-Gemisch, wie es bei der Knoevenagel-Kondensation von 3,4-Dihydroxy-5-nitro-benzaldehyd und N,N-Diethyl-2-cyano-acetamid anfällt.

25 Für Verfahrensvariante b) kann man indessen durchaus das Produkt dieser Knoevenagel-Kondensation von 3,4-Dihydroxy-5-nitro-benzaldehyd und N,N-Diethyl-2-cyano-acetamid in situ einsetzen, als E/Z-Isomerengemisch, ohne dass dieses vorgängig isoliert und in seine Bestandteile aufgetrennt  
30 werden muss; bei der Behandlung mit einer starken Säure wandelt sich das im Isomerengemisch zu etwa 30% vorhandene Z-Isomere grösstenteils in das E-Isomere um, und das E-Isomere fällt vorwiegend in der polymorphen Form D an.

35 Als starke Säure für Verfahrensvariante b) verwendet man vorzugsweise Bromwasserstoff; andere hierfür geeignete Säuren sind Chlorwasserstoff, Iodwasserstoff, Schwefelsäure in Gegenwart von Alkalihalogeniden und dergleichen.

- 7 -

Zweckmässigerweise erfolgt die Kristallisation zu Form D  
gemäss Verfahrensvariante a) in einem Gemisch von Wasser  
und mindestens einem mit Wasser mischbaren organischen  
5 Lösungsmittel, vorzugsweise in THF/Wasser, Aceton/Wasser,  
Aceton/DMSO/Wasser oder n-Propanol/Wasser; und gemäss  
Verfahrensvariante b) durch Säurebehandlung in einem nicht  
sauren Lösungsmittel oder einem Gemisch organischer  
Lösungsmittel mit mindestens einer nicht sauren Komponente,  
10 vorzugsweise in Toluol/Acetonitril oder  
Toluol/Acetonitril/Essigsäure.

Verfahrensvariante b) ist im Rahmen der vorliegenden  
Erfindung bevorzugt, und in einer besonders bevorzugten  
15 Ausführungsform dieser Verfahrensvariante b) verwendet man  
als starke Säure Bromwasserstoff und als  
Lösungsmittelgemisch Toluol/Acetonitril/Essigsäure.

Die Temperatur hängt natürlich zu einem gewissen Grad von  
20 der zur Anwendung gelangenden Verfahrensvariante und dem  
verwendeten Reaktionsmedium ab; im Allgemeinen liegt sie  
zweckmässigerweise in einem Bereich von etwa -10°C bis etwa  
30°C, für das im Zusammenhang mit Verfahrensvariante b)  
erwähnte System Isopropanol/Hexan indessen in einem Bereich  
25 von etwa 0°C bis etwa 68°C.

Die kristalline Form E von Entacapone kann erfindungsgemäss  
dadurch hergestellt werden, dass man Entacapone in einem  
polaren aprotischen oder alkoholischen Lösungsmittel löst  
30 und diese Lösung zu einem mit diesem Lösungsmittel nicht  
mischbaren aliphatischen Kohlenwasserstoff, in welchem  
Entacapone nicht löslich ist, gibt.

Zweckmässigerweise erfolgt die Kristallisation zu Form E in  
35 einem Gemisch von einem polar aprotischen oder  
alkoholischen organischen Lösungsmittel und einem damit  
nicht mischbaren aliphatischen Kohlenwasserstoff,



- 8 -

vorzugsweise THF/n-Hexan, THF/n-Pentan, THF/Cyclohexan oder Isopropanol/n-Hexan.

Für die Herstellung von Form E von Entacapone kann man  
5 rohes oder aufgereinigtes Entacapone einsetzen, nicht  
jedoch ein E/Z-Gemisch, wie es bei der Knoevenagel-  
Kondensation von 3,4-Dihydroxy-5-nitro-benzaldehyd und N,N-  
Diethyl-2-cyano-acetamid anfällt.

10 Wie weiter oben erwähnt, kann man gemäss Verfahrensvariante  
b) für die Herstellung der polymorphen Form D von  
Entacapone als Ausgangsmaterial das Produkt einer  
Knoevenagel-Kondensation von 3,4-Dihydroxy-5-nitro-  
benzaldehyd und N,N-Diethyl-2-cyano-acetamid in situ  
15 einsetzen. Diese Knoevenagel-Kondensation kann man  
erfindungsgemäss dadurch verbessern, dass man als  
Katalysator Diethylamin/Essigsäure verwendet. Dies hat  
gegenüber dem in der Kondensation gemäss Stand der Technik  
verwendeten Katalysator Piperidin/Essigsäure den Vorteil,  
20 dass sich eine nur sehr schwierig zu entfernenden  
Verunreinigung, nämlich die dem Entacapone entsprechende  
Verbindung, jedoch mit Piperidino- anstatt  
Diethylaminogruppe, nicht bilden kann.

25 Weiterhin kann man diese Knoevenagel-Kondensation  
erfindungsgemäss dadurch verbessern, dass man das  
eingesetzte N,N-Diethyl-2-cyano-acetamid durch Umsetzung  
von Cyanessigsäure mit Diethylamin in Gegenwart von  
Dicyclohexylcarbodiimid herstellt. Dies ist gegenüber  
30 herkömmlichen Verfahren zur Herstellung von N,N-Diethyl-2-  
cyano-acetamid insofern vorteilhaft, als niedrige Ausbeuten  
bzw. der Einsatz relativ teurer Chemikalien (wie 2-Chlor-  
N,N-diethylacetamid oder Butyllithium) bzw. in technischem  
Massstab nur mit Mühe realisierbare Bedingungen (wie -70°C)  
35 vermieden werden und dass das Produkt ohne vorhergehende  
Reinigung in die Knoevenagel-Kondensation eingesetzt werden  
kann, wodurch das Verfahren bei geringerem Energiebedarf  
(keine Notwendigkeit einer Hochvakuumdestillation) und

- 9 -

weniger Abfallprodukten wesentlich vereinfacht wird und hohe Ausbeuten liefert.

Schliesslich kann man die Knoevenagel-Kondensation  
5 erfindungsgemäss dadurch verbessern, dass man den  
eingesetzten 3,4-Dihydroxy-5-nitro-benzaldehyd durch  
Demethylierung von 5-Nitrovanillin mittels  $\text{AlCl}_3$ /Pyridin in  
Chlorbenzol herstellt. Der so erhaltene 3,4-Dihydroxy-5-  
nitro-benzaldehyd fällt in hoher Ausbeute an, und seine  
10 gute Reinheit erlaubt es, dass er als Rohprodukt ohne  
vorangehende Reinigung in die Knoevenagel-Kondensation  
eingesetzt werden kann.

Die Knoevenagel-Kondensation kann zweckmässigerweise so  
15 durchgeführt werden, dass man 3,4-Dihydroxy-5-  
nitrobenzaldehyd, rohes N,N-Diethyl-2-cyanoacetamid,  
Essigsäure und Diethylamin in Toluol erhitzt, wobei das  
entstehende Wasser durch azeotrope Destillation mittels  
eines Wasserabscheiders entfernt wird.

20 Nach der Knoevenagel-Reaktion (Verhältnis E-/Z-Isomer =  
70/30) kann man zweckmässigerweise wie folgt vorgehen: Das  
Reaktionsgemisch wird mit Acetonitril versetzt, um ölige  
Bestandteile zu lösen. Die erhaltene Lösung wird nach  
25 Behandlung mit Aktivkohle noch heiss in kaltes Toluol  
getropft, und anschliessend wird mit einer 33 %igen Lösung  
von HBr in Essigsäure versetzt. Dabei setzt langsam die  
Isomerisierung ein, wobei der Anteil des E-Isomers auf  $\geq$   
90% ansteigt. Danach wird die erhaltene Suspension  
30 filtriert, und das Rohprodukt wird in einem Gemisch aus 2-  
Propanol und Wasser geschlämmt. Zur weiteren Reinigung wird  
das Rohprodukt unter Erwärmen in Aceton/Wasser (10/1)  
gelöst, und die Lösung wird in ein eiskaltes Gemisch aus  
Aceton und Wasser (5/95) getropft. Nach Schlämmung des  
35 Feuchtproduktes in Wasser erhält man das Entacapone in  
einer einheitlichen polymorphen Form und in einer HPLC-  
Reinheit von 99.7%.

- 10 -

Eine Untersuchung der polymorphen Formen während des Prozesses hat ergeben, das bereits nach der ersten Fällung aus kaltem Toluol die neue polymorphe Form D, ev. teilweise im Gemisch mit der neuen Form C und/oder der neuen Form E, vorliegt. Daneben kann sich die Form D bei der Schlämmung aus 2-Propanol/Wasser in ein Gemisch der Formen C und D umwandeln. Bei der letzten Fällung von Entacapone aus Aceton und Wasser wird die nahezu reine polymorphe Form D erhalten. Die Ausbeute beträgt insgesamt >70%.

10

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ihren Umfang jedoch in keiner Weise beschränken.

- 11 -

Beispiel 1: Herstellung von 3,4-Dihydroxy-5-nitro-benzaldehyd

175.0 g 5-Nitro-vanillin und 135.1 g Aluminiumchlorid wurden in 774.2 g Chlorbenzol suspendiert. Es entstand eine orange-rote Suspension. Anschliessend wurden 319.9 g Pyridin derart zugetropft, dass die Innentemperatur 25°C nicht überstieg. Nach der Zugabe erhielt man eine tiefrote Suspension, die auf eine Innentemperatur von 70-80°C erhitzt wurde. Nach vollständigem Umsatz wurde das Reaktionsgemisch langsam mit einer Lösung aus 525 g Wasser und 603.75 g 32%iger Salzsäure (halbkonzentrierte Salzsäure) versetzt. Während der Hydrolyse lag zunächst ein tiefrotes zweiphasiges Gemisch vor, aus dem gegen Ende der Hydrolyse ein gelber Feststoff ausfiel. Nach vollständiger Zugabe der halbkonzentrierten Salzsäure wurde die Suspension im Vakuum auf die Hälfte aufkonzentriert. Anschliessend wurde die Suspension mit 475 g Wasser versetzt und zum Sieden erhitzt. Dabei löste sich der Feststoff. Nach 5-10 min unter Rückfluss liess man die Lösung langsam abkühlen, worauf ein Feststoff ausfiel. Die Suspension wurde auf 20-25°C gekühlt, bei dieser Temperatur gerührt und anschliessend abgesaugt. Der Feststoff wurde mit 1000 g Wasser gewaschen und bei 60°C im Vakuum getrocknet (Ausbeute: 152.47 g).

25

Beispiel 2: Herstellung von N,N-Diethyl-2-cyano-acetamid

25.0 g Cyanessigsäure wurden in 163.08 g Ethylacetat gelöst. Zu der erhaltenen farblosen Lösung gab man langsam 21.70 g Diethylamin derart zu, dass die Innentemperatur 25°C nicht überstieg. Anschliessend wurde eine Lösung aus 61.10 g Dicyclohexylcarbodiimid in 54.06 g Ethylacetat zugetropft, wobei langsam ein Feststoff ausfiel. Nach der Zugabe wurde die Suspension über Nacht bei 35-40°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Suspension auf 20-25°C gekühlt und abgesaugt. Den Feststoff wusch man mit 64.87 g Ethylacetat nach. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum aufkonzentriert, wobei ein Feststoff ausfiel. Die Suspension nahm man in 45.05 g Ethylacetat auf, rührte bei

- 12 -

20-25°C, filtrierte den Feststoff ab und wusch mit 45.05 g Ethylacetat nach. Die vereinigten Filtrate wurden erneut im Vakuum eingeengt. Den Rückstand nahm man in 18.02 g Ethylacetat auf, filtrierte, wusch mit 13.52 g Ethylacetat nach und engte das Filtrat im Vakuum ein. Das so erhaltene Rohprodukt wurde anschliessend im Vakuum destilliert (Dampf Temperatur 107-110°C, Druck  $4 \times 10^{-3}$ - $2 \times 10^{-2}$  Torr). Man erhielt in der Hauptfraktion 39.25 g (89%) 2-Cyano-essigsäurediethylamid.

10

### Beispiel 3: Herstellung von Entacapone in der polymorphen Form D

#### 3.1. Knoevenagel-Kondensation und anschliessende

##### Isomerisierung

Ein Gemisch aus 120 g 3,4-Dihydroxy-5-nitro-benzaldehyd, 94.56 g N,N-Diethyl-2-cyano-acetamid, 3.76 g Essigsäure und 4.58 g Diethylamin in 432 g Toluol wurden am Wasserabscheider erhitzt. Nach nahezu vollständigem Umsatz (E/Z-Isomerenverhältnis = 70/30) gab man 109 g Acetonitril und 38.4 g Aktivkohle zu und erhitzte 0.5-4 h unter Rückfluss. Die Suspension filtrierte man noch heiss über 14.0 g Celite und wusch anschliessend den Feststoff mit 66.1 g Acetonitril nach. Die Lösung wurde in eine Vorlage mit 432 g Toluol gegeben. Die Temperatur sollte dabei 20°C nicht übersteigen. Nach vollständiger Zugabe gab man 43.2 g einer 33 %igen HBr-Lösung in Essigsäure zu und liess das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Anschliessend wurde die Suspension auf 0-5°C gekühlt und abgesaugt. Das feuchte Rohprodukt wurde in einem Gemisch aus 67.2 g Isopropanol und 100.8 g Wasser geschlämmt und mit 200 g Wasser gewaschen. Die Ausbeute betrug 143.21 g (73.8% gehaltsskorrigiert).

#### 3.2. Herstellung des Entacapone in der polymorphen Form D

Vorschrift 1: 131.72 g des unter 3.1. erhaltenen Produktes wurden in 381.8 g Aceton und 38.2 g Wasser unter Erhitzen

- 13 -

auf 58°C gelöst. Diese Lösung gab man noch heiss zu einer kalten (0°C) Mischung aus 1211.2 g Wasser und 37.5 g Aceton sowie 0.3 g Entacapone (polymorphe Form D) derart zu, dass die Innentemperatur bei 0-12°C gehalten wurde.

5    Anschliessend wurde die Suspension abgesaugt und das Produkt in 1300 g Wasser 5-10 min bei 0°C geschlämmt. Es wurde erneut filtriert und das Produkt mit 130 g Wasser gewaschen. Die Ausbeute betrug 126.45 g (95.9% gehaltsskorrigiert).

10

Vorschrift 2: 5.00 g des unter 3.1. erhaltenen Produktes wurden in 14.3 g THF in einem Rundkolben bei Siedetemperatur gelöst. Diese Lösung wurde noch heiss, bei einer Temperatur knapp unter dem Siedepunkt, in 124 g  
15    Eiswasser gegossen, danach wurde der Rundkolben mit 4.0 g THF nachgespült und diese Lösung ebenfalls zum Eiswasser gegeben. Die Suspension wurde bei einer Innentemperatur von 10°C abfiltriert, der Filterkuchen mit 15 g Eiswasser gewaschen und 15 h bei 50°C getrocknet. Die Ausbeute betrug  
20    4.93 g (97.7% gehaltsskorrigiert).

Vorschrift 3: 5.00 g des unter 3.1. erhaltenen Produktes wurden in 12.0 g n-Propanol bei Siedetemperatur gelöst. Diese Lösung wurde noch heiss, bei einer Temperatur knapp  
25    unter dem Siedepunkt, in 40.0 g Eiswasser gegossen. Die Suspension wurde bei einer Innentemperatur von 23°C abfiltriert, der Filterkuchen mit 10 g Eiswasser gewaschen und 15 h bei 70°C getrocknet. Die Ausbeute betrug 4.64 g (93.1% gehaltsskorrigiert).

30

Beispiel 4: Herstellung von Entacapone in der polymorphen Form C

5.00 g Entacapone wurden in 189.3 g Toluol unter Erhitzen  
35    gelöst und bei 95°C in 267 g heisses n-Heptan gegeben. Dabei setzte sofort eine Kristallisation ein. Die Hälfte der Suspension wurde bei 90°C heiss filtriert. Man erhielt 2.23 g Entacapone in der polymorphen Form C. Die zweite

- 14 -

Hälfte der Suspension wurde auf Raumtemperatur gekühlt und nach 14 h abfiltriert. Man erhielt 2.57 g Entacapone, ebenfalls in der polymorphen Form C.

5 Beispiel 5: Herstellung von Entacapone in der polymorphen Form E

Vorschrift 1: 10.00 g Entacapone wurden in 28.0 g THF unter Erhitzen gelöst und noch heiss in 120 g kaltes n-Hexan  
10 gegeben, sodass die Innentemperatur nicht über 10°C angestiegen ist. Dabei setzte sofort eine Kristallisation ein. Die Suspension wurde abfiltriert und 15 h bei 50°C getrocknet. Man erhielt 9.69 g Entacapone in der polymorphen Form E.

15 Vorschrift 2: 10.00 g Entacapone wurden in 28.0 g THF unter Erhitzen gelöst und noch heiss in 120 g kaltes n-Pentan gegeben, sodass die Innentemperatur nicht über 10°C angestiegen ist. Dabei setzte sofort eine Kristallisation  
20 ein. Die Suspension wurde abfiltriert und 15 h bei 50°C getrocknet. Man erhielt 9.72 g Entacapone in der polymorphen Form E.

Vorschrift 3: 10.00 g Entacapone wurden in 28.0 g THF unter  
25 Erhitzen gelöst und noch heiss in 120 g kaltes Cyclohexan gegeben, sodass die Innentemperatur nicht über 10°C angestiegen ist. Dabei setzte sofort eine Kristallisation ein. Die Suspension wurde abfiltriert und 15 h bei 50°C getrocknet. Man erhielt 9.56 g Entacapone in der  
30 polymorphen Form E.

Vorschrift 4: 5.00 g Entacapone wurden in 41.4 g Isopropanol bei Siedetemperatur gelöst. Diese Lösung wurde auf 68°C abgekühlt und in 126.0 g n-Hexan (Innentemperatur  
35 68°C) gegossen. Die Suspension wurde sofort abfiltriert und der Filterkuchen 20 h bei 50°C getrocknet. Die Ausbeute betrug 4.08 g (83.2% gehaltsskorrigiert).

Patentansprüche

1. Kristalline Form C von Entacapone,  
5 charakterisiert durch die folgenden XRD-Daten:

Winkel 2 theta(°)	Gitterabstand d (Å)	rel. Intensität I/I <sub>max</sub> (%)
5.61	15.77	100
11.43	7.78	1
14.75	6.06	2
17.23	5.21	5
18.81	4.78	2
20.89	4.32	1
23.13	3.92	17
25.23	3.62	2
26.87	3.41	3
29.03	3.18	1
32.17	2.90	2

- 10 2. Kristalline Form D von Entacapone,  
charakterisiert durch die folgenden XRD-Daten:



- 16 -

Winkel 2 theta(°)	Gitterabstand d (Å)	rel. Intensität I/I <sub>max</sub> (%)
6.84	12.95	99
11.84	7.51	6
12.12	7.34	7
13.52	6.59	49
14.8	6.04	23
15.56	5.75	40
16.54	5.42	31
16.9	5.30	22
17.98	4.99	37
18.84	4.77	12
19.06	4.72	13
20.72	4.36	18
21.44	4.22	28
22.24	4.07	12
23.4	3.88	22
24	3.79	39
24.62	3.70	76
25.34	3.60	51
26.5	3.46	65
27.44	3.35	100
28.08	3.28	51
29.24	3.16	15
29.98	3.09	17

- 17 -

3. Kristalline Form E von Entacapone,  
charakterisiert durch die folgenden XRD-Daten:

Winkel 2 theta (°)	Gitterabstand d (Å)	rel. Intensität I/I max (%)
6.62	13.35	100
8.87	9.97	4
12.36	7.16	8
12.90	6.86	12
13.38	6.62	11
14.40	6.15	5
15.52	5.71	49
17.92	4.95	33
18.25	4.86	22
19.20	4.62	6
20.48	4.24	26
21.10	4.21	7
21.85	4.07	6
22.45	3.96	6
22.90	3.88	7
24.00	3.71	30
24.64	3.61	36
25.85	3.45	77
27.32	3.26	20

5

4. Verfahren zur Herstellung der kristallinen Form  
C von Entacapone gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
dass man Entacapone aus einem Gemisch von mindestens einem  
aromatischen und mindestens einem aliphatischen  
Kohlenwasserstoff kristallisiert.

10

5. Verfahren gemäss Anspruch 4, dadurch  
gekennzeichnet, dass man als aromatischen Kohlenwasserstoff  
Toluol und als aliphatischen Kohlenwasserstoff n-Heptan  
verwendet.

15

- 18 -

6. Verfahren zur Herstellung der kristallinen Form D von Entacapone gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man Entacapone

a) in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel löst

5 und diese Lösung in Wasser oder ein gemischtwässriges System gibt; oder

b) in einem nicht sauren Lösungsmittel oder einem Lösungsmittelgemisch mit mindestens einer nicht sauren Komponente in Gegenwart einer starken Säure kristallisiert.

10

7. Verfahren gemäss Anspruch 6, Variante a), dadurch gekennzeichnet, dass man in THF/Wasser, Aceton/Wasser, Aceton/DMSO/Wasser oder n-Propanol/Wasser arbeitet.

15

8. Verfahren gemäss Anspruch 6, Variante b), dadurch gekennzeichnet, dass man in Toluol/Acetonitril oder Toluol/Acetonitril/Essigsäure arbeitet.

20

9. Verfahren gemäss Anspruch 6, Variante b), oder Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man als Säure Bromwasserstoff verwendet.

10. Verfahren zur Herstellung der kristallinen Form E von Entacapone gemäss Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man Entacapone in einem polaren aprotischen oder alkoholischen Lösungsmittel löst und diese Lösung zu einem mit diesem Lösungsmittel nicht mischbaren aliphatischen Kohlenwasserstoff, in welchem Entacapone nicht löslich ist, 30 gibt.

35

11. Verfahren gemäss Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man in THF/n-Hexan, THF/n-Pentan, THF/Cyclohexan oder Isopropanol/n-Hexan arbeitet.

12. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 6-11, dadurch gekennzeichnet, dass man rohes Entacapone einsetzt.

- 19 -

13. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 6, Variante b), 8 und 9, dadurch gekennzeichnet, dass man Entacapone in Form des Produkts einer Knoevenagel-Kondensation von 3,4-Dihydroxy-5-nitro-benzaldehyd und 2-  
5 Cyano-essigsäurediethylamid in situ einsetzt.

14. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 6, Variante b), 8, 9, 12 und 13, dadurch gekennzeichnet, dass man als Säure Bromwasserstoff verwendet und in  
10 Toluol/Acetonitril/Essigsäure arbeitet.

15. Kristalline Form C oder D oder E von Entacapone gemäss Anspruch 1 oder 2 oder 3 zur Anwendung als therapeutischer Wirkstoff.

16. Arzneimittel, enthaltend die kristalline Form C oder D oder E von Entacapone gemäss Anspruch 1 oder 2 oder 3 und einen therapeutisch inerten Träger.

20 17. Arzneimittel gemäss Anspruch 16, enthaltend zusätzlich Levodopa und einen Decarboxylasehemmer.

18. Verwendung der kristallinen Form C oder D oder E von Entacapone gemäss Anspruch 1 oder 2 oder 3,  
25 gegebenenfalls in Kombination mit Levodopa und einem Decarboxylasehemmer, bei der Behandlung des Parkinson-Syndroms bzw. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel.

19. Verfahren zur Herstellung von Entacapone durch  
30 Knoevenagel-Kondensation von 3,4-Dihydroxy-5-nitro-benzaldehyd und N,N-Diethyl-2-cyano-acetamid, dadurch gekennzeichnet, dass man als Katalysator für diese Kondensation Diethylamin/Essigsäure verwendet.

35 20. Verfahren gemäss Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass man N,N-Diethyl-2-cyano-acetamid einsetzt, welches durch Umsetzung von Cyanessigsäure mit

- 20 -

Diethylamin in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid hergestellt wurde.

21. Verfahren gemäss Anspruch 19 oder 20, dadurch  
5 gekennzeichnet, dass man 3,4-Dihydroxy-5-nitro-benzaldehyd einsetzt, welcher durch Demethylierung von 5-Nitrovanillin mittels  $\text{AlCl}_3$ /Pyridin in Chlorbenzol hergestellt wurde.